

ЗАБОЛЯВАНИЯ, АСОЦИИРАНИ С *HELICOBACTER PYLORI* ИНФЕКЦИЯ

Владимир Панов

*Катедра по консервативно заболяване и орална патология,
Факултет по дентална медицина, Медицински университет - Варна*

DISEASES ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Vladimir Panov

*Department of Conservative Dentistry and Oral Pathology, Faculty of dental medicine,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Helicobacter pylori е грам-отрицателен микроорганизъм и важен фактор в патогенезата на множество заболявания, включващи гастроинтестинални смущения (пептична язва, стомашен карцином, лимфом, свързана с гастроинтестиналната лигавица), метаболитни, аутоимунни, съдови и системни нарушения: в сърдечно-съдовата система - исхемична болест на сърцето, атеросклероза, болест на Рейно; в нервната система - главоболие и мигрена; аутоимунни заболявания - артрит, имунна тромбоцитопения, болест на Henoch-Schönlein, синдром на Sjögren, аутоимунен тиреоидит; кожни заболявания - розацея, уртикария, atopичен дерматит, алопеция ареата, прурито нодуларис, пурпура, и други – анемия, желязната недостатъчност, забавяне на растежа, аменорея, халитоза, афтозни язви. *H. pylori* е открит в проби от пациенти с хепатобилиарни нарушения, чернодробни заболявания като хепатоцелуларен карцином, цироза и чернодробна енцефалопатия, неалкохолна мастна чернодробна болест и фиброза.

Има тенденция за постепенно натрупване на доказателства за ролята *H. pylori* в етиологията и патогенезата на множество състояния и заболявания. Все пак тази тема изисква значителни изследвания преди окончателното „обвиняване“ на микроорганизма за наличието им.

Ключови думи: *Helicobacter pylori*, заболявания

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative microorganism and an important factor in the pathogenesis of numerous diseases including gastro-intestinal perturbations (peptic ulcer, gastric carcinoma, gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma), metabolic, autoimmune, vascular and systemic disorders: in the cardiovascular system - ischemic heart disease, atherosclerosis, Rhein's disease; in the nervous system - headaches and migraines; autoimmune diseases - arthritis, immune thrombocytopenia, Henoch-Schönlein's disease, Sjögren's syndrome, autoimmune thyroiditis; skin diseases - rosacea, urticaria, atopic dermatitis, alopecia areata, prurigo nodularis, purpura and others - iron deficiency anemia, growth retardation, amenorrhea, halitosis, aphthous ulcerations. *H. pylori* was detected in samples from patients with hepatobiliary disorders, hepatic diseases such as hepatocellular carcinoma, cirrhosis and hepatic encephalopathy, nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis.

There is a tendency for accumulation of evidence for the role of *H. pylori* in the etiology and pathogenesis of multiple conditions and diseases. However, this topic requires considerable research before the microorganism's final „accusation“ for their presence.

Keywords: *Helicobacter pylori*, diseases

ВЪВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) е грам-отрицателна микроаерофилна бактерия, намирана обикновено в стомаха на човека. Идентифицирана е през 1982 г. от австралийските учени Бари Маршал и Робин Уорън, които открили, че присъства при лица с хронични гастрити и язва на стомаха – заболявания, за които по-рано се е смятало, че нямат микробна компонента. Свързана е също с развитието на язва на дванадесетопръстника и на рак на стомаха. Въпреки че 80% от заразените с бактерията индивиди са асимптоматични, тя играе важна роля в екологията на стомаха (Blaser MJ, 2006). *H. pylori* е основен причинител на хроничните гастрити, дуоденалните и стомашните язви и е кофактор за стомашния карцином и MALT-лимфома. Все още редица въпроси в епидемиологията и терапията на инфекцията следва да бъдат оптимизирани или изяснени (Megraud F, 2007).

Повече от 50% от световното население са носители на *H. pylori* в горната част на храносмилателния тракт. *H. pylori* има спираловидна форма (от която е извлечено името на рода) и се смята, че се развива, след като проникне в слузта на лигавицата на стомаха (Brown LM, 2000).

Заболявания, за които *Helicobacter pylori* се счита за основен етиологичен фактор

В изследване в град Варна, публикувано през 2014 г., при 81% от заразените с *H. pylori* причиненото заболяване е гастрит, при 6% – язва, при 4% – неязвена диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, анемия, и в 1% – карцином (Стамболийска М, 2014).

В Унгария Такатс и сътрудници изследват 2151 пациенти с горнодиспептични оплаквания и получават следните резултати – 56.3% от всички изследвани – *H. pylori* (+), като най-висока е честотата при групата между 41 и 50 години (Takats A, 1996). В Англия Макнълти и сътрудници, изследвайки 1447 неподбрани пациенти, намират, че 42% са положителни на *H. pylori*. С *H. pylori* положителни са 76% от болните с дуоденална язва и 64% от тези със стомашна язва (McNulty C, 1988).

В Турция Доган и сътрудници изследват 216 души с дуоденална язва и 103 с неязвена диспепсия. В първата група честотата на инфекцията с *H. pylori* е 97.6%, а при втората – 57.3% (Dogan B, 1996). Живанович и сътрудници от Сърбия провеждат изследване на 819 пациенти, като *H. pylori* положителни са 69.2%, а от болните с дуоденална язва – 84.8% (Zivanovic M, 1997).

Според повечето публикувани научни изследвания, честотата на колонизация с *H. pylori* в България и в развиващите се страни съвпада: у нас тя е 71.9%, а в развиващите се страни – 60-80%, като е най-висока при 40-50-годишните. Честотата на инфекцията с *H. pylori* не зависи от пола.

Възпаление, гастрит и *Helicobacter pylori*

H. pylori уврежда стомаха и дванадесетопръстника по няколко механизма. Амонякът, произведен за регулиране на рН, е токсичен за епителни клетки. Също така се секретират биохимични елементи, произведени от *H. pylori*: протеази, вакуолизиращ цитотоксин А (VacA) (вреди на епителни клетки, разрушава здрави връзки и причинява апоптоза) и някои фосфолипази (Smoot DT, 1997). Цитотоксин-свързан ген CagA може да предизвика възпаление и е потенциално канцерогенен (Hatakeyama M, 2005).

Колонизацията от *H. pylori* в стомаха може да доведе до хроничен гастрит, възпаление на лигавицата на стомаха на мястото на инфекцията. Известно е, че богати на цистеин протеини (HCP), особено HCP (hp0211), *H. pylori* предизвикват имунен отговор, което води до възпаление (Dumrese C, 2009). Вероятно *H. pylori* е в основата на заболявания като хроничен гастрит (Shiotani A, 2002).

Възпалителният отговор, причинен от колонизиращи от пилора до антрума бактерии, индуцира G клетки в антрума да секретират хормона гастрин, който преминава през кръвния поток на париеталните клетки на фундуса (Blaser MJ, 2004).

Когато *H. pylori* колонизира други области на стомаха, възпалителната реакция може да доведе до атрофия на лигавицата на стомаха и в крайна сметка – до язва на стомаха. Това също може да увеличи риска от рак на стомаха (Suerbaum S, 2002).

Язвена болест и *Helicobacter pylori*

Язвата на стомаха и дванадесетопръстника представлява локализиран дефект в стомашната или дуоденалната лигавица, който преминава през цялата ѝ дебелина и засяга и по-дълбоко разположените слоеве на стената. Протичането, симптоматиката и прогнозата на болестта зависят от много фактори.

Язвата на стомаха и на дванадесетопръстника се получава, когато заради възпаление стомашната киселина и храносмилателният ензим пепсин блокират механизмите, които защитават лигавиците на стомаха и дванадесетопръстника. Мястото на колонизация на *H. pylori*, което се

отразява на местоположението на язвата, зависи от киселинността на стомаха (Dixon MF, 2000). При хората, произвеждащи големи количества киселина, *H. pylori* колонизира до пилора, за да се избегнат секретиралите париетални клетки на фундуса (в близост до входа на стомаха) (Kusters JG, 2006). При хора, които произвеждат нормални или намалени количества киселина, *H. pylori* може също да колонизират останалата част на стомаха.

Върху стомашната лигавица въздействат както агресивни, така и протективни фактори. Защитно действие имат: повърхностната мукозна секреция; бикарбонатното съдържание в мукозата; регенеративната способност на епителните клетки; доброто кръвоснабдяване на лигавицата; секрецията на простагландини.

Агресивно въздействие върху лигавицата имат (при физиологични условия) солната киселина и ензимите, които участват в храносмилането. В стомаха това е ензимът пепсин, който разгражда белтъците. Редица външни фактори също имат силно агресивно въздействие. Такива са например: инфекцията с *H. pylori*; приемът на нестероидни противовъзпалителни средства. Те потискат синтеза на простагландини, които имат протективно действие; приемът на кортикостероидни препарати; употребата на алкохол; гастро-дуоденалният рефлукс – връщане на чревно съдържимо от дуоденума към стомаха. То се състои от ензими и жлъчни киселини, които също са с агресивно въздействие; тютюнопушенето; някои ендокринни състояния – хипертиреозидизъм и др.; състояния и фактори, които нарушават доброто кръвоснабдяване на лигавицата, също са с агресивен характер – шок, исхемия, изгаряния, забавено изпразване на стомаха, т. нар. стрес-улкуси.

Намаляването на защитните фактори върху лигавицата или засилването на въздействието на факторите с агресивно действие (или и двете) водят до увреждане на лигавицата и до образуване на язви. При развитието на язвената болест е доказано генетично предразположение. Счита се, че при дуоденалната язва водещи са агресивните фактори, а при стомашната – намаляването на протективните фактори.

Злокачествена дегенерация при *Helicobacter pylori*

Два са механизмите, чрез които *H. pylori* може да предизвика злокачествена дегенерация. Единият включва засилено производство на свободни радикали в близост до *H. pylori* и повишена честота на клетката гостоприемник към мута-

ция. Другият механизъм, наречен „епигенетичен път“ (Tsuiji S, 2003), включва повишаване на трансформирани фенотипни клетки на гостоприемника. Предполага се, че *H. pylori* индуцира възпаление и локално високи нива на TNF- α и/или интерлевкин 6 (IL-6) (Suganuma M, 2008).

Конкретният щам на *H. pylori*, към който е изложен отделният човек, може да повлияе върху риска от развитие на рак на стомаха. Смята се, че щамове на *H. pylori*, които продуцират високи нива на два протеина – вакуолизиращ токсин А (VacA) и цитотоксин-свързан ген (CagA), предизвикват по-голямо увреждане на тъканите от тези, които произвеждат тези протеини на по-ниски нива или не ги произвеждат. Тези протеини са пряко токсични за клетките на лигавицата на стомаха и сигнализират на имунната система, че в ход е инвазия на *H. pylori*. В резултат на бактериалното присъствие се натрупват тъканни неутрофили и макрофаги, които се борят с бактериите (Kim & Moss, 2008).

Разликите в морфогенезата при интестинален тип и дифузен тип стомашен карцином дават основание да се допуснат различни механизми на канцерогенезата и различната роля на *H. pylori* при всеки от тях. Интестиналната метаплазия показва относително автономен модел на развитие и не може да се разглежда самостоятелно като сигурен маркер за висок риск от развитие на стомашен карцином (Кацаров К, 2003).

Хроничната *H. Pylori*-инфекция следва различен път на развитие и води до различни по степен на морфологична изразеност при стомашната и дуоденалната язва, в сравнение с двата типа стомашен карцином. Честотата на *cagA* позитивните *H. pylori* щамове е статистически значимо по-висока при пациентите с язва на дванадесетопръстника и еднаква при тези със стомашна язва и карцином на стомаха. Не се установява пряка връзка между *cagA* и клиничната еволюция на *H. Pylori* инфекцията. Не се установява повишена честота на малигнените заболявания сред кръвните родственици на пациенти с карцином на стомаха в сравнение с общата за България популация (Кацаров К, 2003).

***Helicobacter pylori* като кофактор на различни заболявания**

H. pylori е свързан с колоректални полипи и колоректален рак (Wu Q, 2013). Може също да бъде свързан с болести на очите (Saccà SC, 2014). Обсъжда се като кофактор на заболявания в различни органи и системи: в сърдечно-съдовата система – исхемична болест на сърцето, атеросклероза, болест на Райно; в нервната систе-

ма – главоболие и мигрена; автоимунни болести – артрити, имунна тромбоцитопения, болест на Хенох-Шонлайн, синдром на Съогрен, автоимунен тиреоидит; кожни болести – розацея, уртикария, атопичен дерматит, алоpecia ареата, прурито нодуларис, пурпура (Deron E, 2002), и други – желязодефицитна анемия, изоставане в растежа, аменорея, халитоза, афтозни улцерации (Kilmartin CM, 2002). Тъй като микроорганизъм, наподобяващ *H. pylori*, е открит в проби от пациенти с чернодробно-жлъчни заболявания, в няколко доклада се обсъжда възможната роля на бактерията за чернодробни заболявания като хепатоцелуларен карцином, цироза и чернодробна енцефалопатия, неалкохолен мастен черен дроб и фиброза (Rabelo-Gonçalves EM, 2015).

Доказано е, че при пациенти с хронична уртикария, която не е свързана с лекарства и не е на алергична основа, се открива по-често *H. pylori*. След ерадикацията на инфекцията при 50-75% се наблюдава ремисия на уртикарията и в над 75% – подобрение, за разлика от пациентите с неуспешна ерадикация, при които симптомите на уртикарията продължават.

Резултатите от ин витро експерименти, извършени с лимфоцити при пациенти, инфектирани с *H. pylori*, показват, че е възможно *H. pylori* да предизвика потискане на имунната система, което може да се елиминира чрез успешна ерадикация. Тежки метали и *H. pylori* инфекция може да играят важна роля в автоимунния тиреоидит.

Лабораторни изследвания може да помогнат да се определят конкретните етиологични агенти, причиняващи възпаление при отделните пациенти. Лечението на автоимунния тиреоидит и други автоимунни заболявания може да се подобри, ако тези вещества се отстраняват и се ограничава употребата им (Hybenova M, 2010).

Наличието на бактерии в стомаха може да бъде и полезно. Има данни, че при инфектирани индивиди може да намали разпространението на астма (Salama NR, 2013), ринит (Salama NR, 2013), дерматит, (Salama NR, 2013), възпалителни заболявания на червата (Salama NR, 2013), гастроезофагеална рефлуксна болест (Blaser M, 2011) и рак (Blaser M, 2011) чрез повлияване на системния имуноен отговор (Salama NR, 2013; Willyard C, 2011).

Табл. 1. Оценка на вероятността за *Helicobacter pylori*-позитивност на основата на оплаквания, съществуващо заболяване и патологични находки

	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)
Оплаквания		
Забавен растеж	13.0% (3/23)	35.7% (10/28)
Повръщане	13.0% (3/23)	28.6% (8/28)
Абдоминална болка	39.3% (11/28)	17.4% (4/23)
Халитоза	73.9% (17/23)	85.7% (24/28)
Горчив вкус в устата	26.1% (6/23)	25.0% (7/28)
Усещане за парене по гръдния кош	30.4% (7/23)	39.3% (11/28)
Хронична кашлица	91.3% (21/23)	78.6% (22/28)
Дрезгавост	34.8% (8/23)	39.3% (11/28)
Констипация	30.4% (7/23)	57.1% (16/28)
Афтозен стоматит	20.7% (14/29)	
Съществуващо заболяване		
Рецидивиращи заболявания на горните дихателни пътища	78.3% (18/23)	89.3% (25/28)
Рецидивиращ синусит	34.8% (8/23)	32.1% (9/28)
Рецидивиращ отит	26.1% (6/23)	42.9% (12/28)
Патологични находки		
Павиран изглед на назофаринкса	17.4% (4/23)	42.9% (12/28)
Оток на вокалните връзки	60.9% (14/23)	71.4% (20/28)
Камерни обструкции	39.1% (9/23)	39.3% (11/28)
Оток / възпаление на ставите	56.5% (13/23)	67.9% (19/28)
Оток / възпаление на глотиса	56.5% (13/23)	75.0% (21/28)

Инфекциозни агенти като *H. pylori* може да предизвикат хронично възпаление и автоимунна реактивност при предразположени индиви-

Има данни, че непатогенни щамове на *H. pylori* може да доведат до нормализиране на секрецията на стомашна киселина и да играят роля в регу-

лирането на апетита (Askerman P, 2012). Блейзер изразява становище, че *H. pylori* е член на нормалната флора на стомаха (Blaser MJ, 2006).

Литературната справка разкрива, че много от положителните за *H. pylori* пациенти страдат от лоша орална миризма и, от друга страна, халитозата изчезва заедно с премахване на инфекцията (Панов Вл, 2016, 2017).

Многобройни изследвания показват наличието на *H. pylori* в устната кухина. Надвечната и субгингивалната зъбна плака и камък може да бъдат постоянен източник на *H. pylori*. Възможно е този микроорганизъм да участва, заедно с останалите микроби, които причиняват пародонтални заболявания, в етиологията на халитозата (Krasteva A, 2013).

Наличието на *H. pylori* при пациенти с афтозен стоматит е анализирано в различни проучвания, като са взети предвид хистологичните прилики между това състояние и язвата на стомаха. Честото откриване на микроорганизма при пациенти с афтозен стоматит прави възможна връзката между тези две състояния. Потвърждение на това е и намаляването на честотата и тежестта на симптомите на афтозния стоматит след ерадикация (Панов Вл, 2106).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Има тенденция за постепенно натрупване на доказателства за ролята *H. pylori* в етиологията и патогенезата на множество състояние и заболявания. Все пак тази тема изисква значителни изследвания преди окончателното „обвиняване“ на микроорганизма за наличието им.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацаров К. Върху някои етиопатогенични зависимости между *Helicobacter pylori* инфекцията и стомашния карцином. Дисертация, 2003
2. Панов Вл. *Helicobacter pylori* и афтозен стоматит // Онлайн списание на български зъболекарски съюз, (юли – декември 2016) 2/2016, 29-36.
3. Панов Вл. Халитоза и *Helicobacter pylori* // Варненски медицински форум, т. 6, 2017, брой 2, 77-80.
4. Панов Вл. *Helicobacter pylori* и устната кухина. Университетско издателство на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, 2016, 201 стр. ISBN 978-619-7137-83-5
5. Панов Вл., Лош дъх. Медицинформ, 104, 2017, ISBN 978-619-7164-08-4
6. Стамболийска М, Съвременни клиничко-диагностични и терапевтични аспекти на инфекцията с *helicobacter pylori*. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, Варна, 2014.
7. Dixon MF. Patterns of inflammation linked to ulcer disease. – In: Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol, February, 2000, 14 (1): 27–40.
8. Dogan B. et al. Prevalence of duodenal bulb gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* in Turkey. – In: 5 United European gastroenterology week, Paris, 1996, abstract 13 0334.
9. Dumrese C, Slomianka, L, Ziegler, U, Choi, SS, Kalia, A, Fulurija, A, Lu, W, Berg, DE, Benghezal, M, Marshall, B, Mittl, PR. The secreted *Helicobacter* cysteine-rich protein A causes adherence of human monocytes and differentiation into a macrophage-like phenotype. – FEBS Letters, May 2009, 583 (10): 1637–1643.
10. Hatakeyama M, Higashi, H. *Helicobacter pylori* CagA: A new paradigm for bacterial carcinogenesis. – Cancer Science, 2005, 96 (12): 835–843.
11. Hybenova M, Hrda, P, Procházková, J, Stejskal, V, Sterzl, I. The role of environmental factors in autoimmune thyroiditis. – Neuro Endocrinol Lett., 2010; 31 (3): 283–289.
12. Kilmartin CM. Dental implications of *Helicobacter pylori*. – J Can Dent Assoc., Sep, 2002; 68 (8): 489–493.
13. Kim W & Moss, SF. The role of *H. pylori* in the development of stomach cancer. – Oncology Review, December, 2008, 1 (Suppl 1): 165–168. Retrieved 25 August 2014.
14. Krasteva A, Kisselova A, Dineva V, Panov V, Ivanova A, Krastev Z, Presence of *helicobacter pylori* in patients with oral malodor. J of IMAB 2013; 19(4):419-421.
15. Krasteva A, Panov V, Krasteva A, Kisselova A, Oral cavity and systemic diseases –

- Helicobacter pylori and dentistry. Biotechnol & Biotechnol EQ. 2011;25:2447–2451.
16. Kusters JG, Van Vliet, AH, Kuipers, EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. – Clin Microbiol Rev, July, 2006, 19 (3): 449–490.
17. McNulty C. et al. The prevalence of C. pylori in 1447 patients at endoscopy. – Am J Gastroenterol, 1988, v. 83, №9, 1035.
18. Mégraud F. European Helicobacter Study Group. Evolution of Helicobacter pylori research as observed through the workshops of the European Helicobacter Study Group. – Helicobacter, Nov, 2007, 12 (Suppl 2): 1–5.
19. Rabelo-Gonçalves EM, Roesler, BM, Zeitune, JM. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. – World J Hepatol., Dec, 2015, 28;7 (30): 2968–2979.
20. Saccà SC, Vagge, A, Pulliero, A, Izzotti, A. Helicobacter pylori infection and eye diseases: a systematic review. – Medicine, December, 2014, 93 (28): e216.
21. Salama NR, et al. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen Helicobacter pylori. – Nature Reviews Microbiology, 2013, 11: 385–399.
22. Shiotani A, Graham, DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. – Med. Clin. North Am., November, 2002, 86 (6): 1447–1466.
23. Smoot DT. How does Helicobacter pylori cause mucosal damage? Direct mechanisms. – Gastroenterology, December, 1997, 113 (6 Suppl): S31–34; discussion S50.
24. Suerbaum S, Michetti, P. Helicobacter pylori infection. – N. Engl. J. Med., October, 2002, 347 (15): 1175–1186.
25. Suganuma M, Yamaguchi K, Ono, Y, Matsumoto, H, Hayashi, T, Ogawa, T, Imai, K, Kuzuhara, T, Nishizono, A, Fujiki, H. TNF- α -inducing protein, a carcinogenic factor secreted from H. pylori, enters gastric cancer cells. – Int. J. Cancer, July, 2008, 123 (1): 117–122.
26. Takats A. et al. Frequency of H. Pylori in the 4th and 15th district of Budapest with regard to age topography (an epidemiological analysis surveying 2151 patients). – Gut, 1996, v.39, suppl.2, A 84.
27. Tsuji S, Kawai, N, Tsujii, M, Kawano, S, Hori, M. Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis – a perigenetic pathway. – Aliment. Pharmacol. Ther., July, 2003, 18 (Suppl 1): 82–89.
28. Willyard C. Gut reaction. – Nature, 2011, 479, S5–S7.
29. Wu Q, Yang, ZP, Xu, P, Gao, LC, Fan, DM. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. – Colorectal Dis, 2013, 15 (7): e352–364.
30. Zerrin Önal, Çullu-Çokuğraş, Fügen Işıldak et al. Evaluation of the likelihood of reflux developing in patients with recurrent upper respiratory infections, recurrent sinusitis or recurrent otitis seen in ear-nose-throat outpatient clinics. – The Turkish Journal of Pediatrics, 2015; 57: 258–265.
31. Zivanovic M. et al. Diseases of the upper segment of the gastrointestinal tract and Helicobacter pylori infection. – Med Pregl, 1997, 50(11-12): 465–468.

Адрес за кореспонденция:

Владимир Панов

Катедра по консервативно заболяване и орална патология

Факултет по дентална медицина,

Медицински университет - Варна

e-mail: vl_panov@abv.bg